Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik der Charité, Berlin
(Direktor Geh. Hofrat Professor Dr. Sauerbruch)

Das Melanom

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin**

vorgelegt von

Dr. G. A. Hesterberg
Arzt
aus Berlin

Tag der Promotion: 5. Oktober 1939.

Druck: Buchdruckerei Walter Säuberlich, Hohen Neuendorf bei Berlin

M 206

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. K r e u z

Referent: Dr. D i e b o l d

Korreferent: Professor Dr. P. G o h r b a n d t

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seitdem die Lösung des Problems der malignen Geschwülste als eine der vordringlichsten Aufgaben der Medizin nicht nur in Deutschland, sondern bei allen Kulturvölkern erkannt ist, mühen Klinik und pathologische Wissenschaft sich mit Einsatz aller Mittel an den Fragen dieser Volkskrankheit.

Unter den malignen Geschwülsten beanspruchen die Melanome wegen ihrer ausgesprochenen Bösartigkeit mit schneller, verheerender Metastasierung bei oft langer Latenz das Interesse des Forschers und Therapeuten in besonderem Maße. Schon Virchow äußert sich über die Bösartigkeit der Melanome mit den Worten: „An der Spitze der bösartigen Sarkome stehen die weißen und die schwarzen Medullarsarkome, und zwar kommen zuerst die Melanosarkome."

Unter Melanom ist allgemein ein pigmentierter Tumor zu verstehen. Miersch sagt: „Das Kardinalsymptom der Melanome ist ihre Pigmentbildungsfähigkeit und seltene Ausnahmen bestätigen die Regel. Melanome können daher nur von pigmentbildenden Geweben ihren Ausgang nehmen, und andererseits darf man verlangen, daß alle autochthonen Pigmentstätten Ausgangspunkte für Melanome bilden können." Beim Menschen sind als Pigmentbildungsstätten anzusehen die Haut (Epidermis, Naevus, Haarfollikel), die Neuralhüllen des Zentralnervensystems, die Adventitiascheiden der Hirn- und Rückenmarkgefäße (Bulbi olfactorii, Fossae Sylvii, Anfang der Medulla spinalis), am Auge die Retina, Chorioidea, Cornea, Iris und das Corpus ciliare sowie die Schleimhautepithelien der Nase und des Mundes, auch die unteren Darmabschnitte. Borst hat als Ausgangspunkt primärer pigmentierter Geschwülste u. a. noch die Speiseröhre, Rectum, Leber, Gallengänge, Gallenblase, Pars prostatica urethrae, Ovarium und Nebennieren angegeben. Inwieweit es sich an einzelnen dieser Orte gelegentlich um Absprengungen von Pigmentzellen, insbesondere aus ihrer Nachbarschaft handeln kann, soll hier nicht entschieden werden. Ob die melanotische Geschwulst primär auch in inneren Organen entstehen kann, ist nach Ribbert fraglich. Nach Broniatowsky ist bei jedem Individuum vom 6. Lebensjahre ein regelmäßiges Vorkommen von Pigmentzellen festzustellen, deren Entwicklung in der Pubertät zunimmt.

Das makroskopische, klinische Bild des Melanoms zeigt oft ein verbreitetes dunkles Braun, oft auch rauchgraue, stahlblaue, bis tief tintenschwarze Färbung. Recht zutreffend ist zuweilen

der Vergleich mit dem äußerlichen Eindruck, als ob dem Kranken bei einer Explosion Pulverteilchen unter die Haut eingedrungen seien. Auch farblose Melanome, „Leucocytoblastome", sind bekannt. Sie dürften so zu erklären sein, daß an den Stellen, wo das Wachstum sehr schnell vor sich geht, die Pigmentbildung mit ihm nicht Schritt halten kann. Die primären Tumoren zeigen meist ein uneinheitliches Bild, da die einzelnen Geschwulstknoten in sich und untereinander in den Farben wechseln. Das trifft auch auf die Metastasen zu, deren Tönung im übrigen an die des Primärtumors nicht gebunden ist. So werden z. B. weiße Tochtergeschwülste von tiefschwarzen Primärgeschwülsten gefunden. Borst beschreibt ein großzelliges, gestieltes, polypöses Spindelsarkom ohne Pigment, das aus einem schwarzen Naevus stammt. Es ist wie erwähnt nicht ganz geklärt, ob die gefärbten Tumoren etwa durch sehr schnelles Wachstum makroskopisch ihr Pigment verlieren. In der Regel kann man in solchen Fällen jedoch im mikroskopischen Bild mit der Auffindung von Pigmentzellresten entweder im Tumor selbst oder in seiner Umgebung rechnen. Dieser Befund ist für die an späterer Stelle noch zu besprechende Therapie von Wichtigkeit. Klinisch findet man, soweit die äußere Haut befallen ist, an der erkrankten Stelle Knötchen von Erbsen- bis Bohnengröße, ebenso auch größere knollenförmige Geschwulstbildungen harter und weicher Konsistenz mit Uebergängen. Die Knötchen liegen zunächst unter der Haut, durchbrechen dann bald die Epidermis, verschorfen, ulzerieren oder verjauchen. Hand in Hand mit dieser teils flächenhaften, teils knolligen Ausbreitung geht sehr schnell die Metastasierung vor sich, sodaß dem Laien oft überhaupt erst durch die Disseminierung eine Kenntnis seiner Erkrankung und ihrer Bösartigkeit vermittelt wird. Der kleine rundliche oder gelappte Knoten der Primärerkrankung wird leicht übersehen oder in seiner Gefährlichkeit unterschätzt. Schmerz oder gesteigerte Empfindlichkeit brauchen zunächst kein Syndrom der Erkrankung zu sein.

Soweit die Haut in Frage kommt, kann das Melanom an jeder beliebigen Stelle seinen Sitz haben. Praedilektionsstellen sind der behaarte Kopf, das Gesicht, die obere Extremität und die plantare Seite des Fußes und der Zehen. Recht selten ist das Melanosarkom des Penis und der Clitoris. Ursprungsort sind in weitaus größter Zahl die Naevi, die Pigmentmäler der Haut. Die fast nur auf Erwachsene beschränkten Erkrankungen des Auges gehen von seinem hinteren Umfange oder der Iris aus, verdrängen durch Wucherung den Inhalt, perforieren dann Cornea oder Sclera und nehmen ihren Fortgang nach außen oder in die Orbita hinein. Ulitzsch gibt bezüglich des Sitzes einer Anzahl von statistisch erfaßten Melanomen folgendes an: 27 am Kopf, 25 am Rumpf und Hals und 48 an den Extremitäten. Auf den Fuß entfallen 23, davon 11 auf die Zehen. Just hat von 112 Melanosarkomen 26 am Auge, Eiselt von 104 am Auge 47, Deckner von 36 melanotischen Tumoren 31 an der

Haut, 5 am Auge lokalisiert. Gleave untersuchte 40 Fälle; 22 gingen von der Haut oder den Schleimhäuten aus, 18 vom Auge. Dieterich beziffert die melanotische Erkrankung von 145 Patienten mit Hautwarzen und Naevis auf 26 v. H., P. Wagner die von 19 solcher Patienten auf 31 v. H. Lauvers-Kortryk fand unter 1432 Geschwülsten 7 Melanome. Hiernach ist der Sitz primärer Melanome im Zentralnervensystem und seinen Häuten seltener. Aus den in der Literatur angegebenen Fällen seien hier kurz nur folgende vermerkt: Hirschberg und Pick beschreiben ein primäres Melanom fast des ganzen Rückenmarkes, Minelli ein melanotisches Peritheliom im Centrum semiovale, Zorini ein Meloblastom zwischen Kleinhirn und verlängertem Mark, Stoerck ein Meloblastom der Tela chorioidea, Bösch eins am Foramen Magendii und Boit eins in der Dura spinalis. Allerdings verlangen Lubarsch und Hueck bei Primärtumoren in der Pia das Fehlen von Pigmentmälern in der Haut, da andernfalls das Vorliegen von Metastasen nicht auszuschließen sei. Lubarsch hat angeblich primäre Tumoren, die an ungewöhnlichen Stellen saßen, erst durch sehr genaue Untersuchungen als Spätmetastasen eines operativ entfernten melanotischen Gewächses der Haut oder als Aussaaten nicht beachteter, weil nur scheinbar nicht entarteter Pigmentflecken erkannt. Unter diesem Gesichtspunkt werden die Angaben von Block und Frerichs über ein primäres Pigmentsarkom der Leber und von Rindfleisch über ein melanotisches Endotheliom des Knochenmarkes vorsichtig zu bewerten sein. Dagegen kann über das Vorliegen melanotischer Blastome in den Nebennieren nach den Angaben von Davidsohn, Goldzieher, Meyer und Härting wohl kaum ein Zweifel bestehen, zumal das Nebennierenmark embryogenetisch als ektodermal anzusehen ist. Das Gleiche gilt für die Pars prostatica urethrae.

Die Metastasierung, nach der Definition von Virchow „Die Wirkung in die Ferne", ist beim Melanom eine unbegrenzte. Es ist das Verdienst Virchows, auf das einheitliche Krankheitsbild, die Zusammengehörigkeit verschiedener gleichartiger Tumoren bei ein und demselben Kranken hingewiesen zu haben, indem ein Tumor als primärer, die anderen als Metastasen zu betrachten seien. Weiter hat er gezeigt, daß diejenigen Organe, die zu Metastasen neigen, selten der Sitz von Primärtumoren sind und umgekehrt, und daß gerade die umfangreichsten Metastasen sich aus den kleinsten Primärgeschwülsten entwickeln können. So ist z. B. in der Regel der Primärtumor des Auges nur etwa walnußgroß, während seine Metastasen in der Leber mitunter den ganzen Bauchraum ausfüllen können.

In diesem Zusammenhange interessiert auch die Ansicht Virchows, daß die bösartigen Geschwülste auf dreifache Weise Metastasen setzen können: 1. durch Propagation, d. h. durch unmittelbares Hinüberwachsen aus einem Körperteil in den anderen; 2. durch Dissemination, d. h. durch Ablösung von Tumorstücken und nach-

folgende Ansiedlung an anderer Stelle; die dritte Art soll in der Weise vor sich gehen, daß gewisse ansteckende Flüssigkeiten anderenorts die Erzeugung, d. h. die Wiedererzeugung des Ursprungsmaterials bewirken. Baumecker hat eine ähnliche Ansicht vertreten, nämlich, daß die Geschwulstzellen nicht verschleppt werden, sondern daß die melanotischen Pigmentzellen an Ort und Stelle entstehen und daß auf einen unbekannten Reiz neue Zellen gebildet werden vom Charakter des Tumors. Bekanntlich wird die Theorie der ansteckenden Flüssigkeiten heute nicht mehr als zutreffend angesehen. Auf Einzelheiten dieser Fragen wird bei Behandlung der Aetiologie, Histogenese und des Wachstums der Melanome zurückzukommen sein.

Wie erwähnt ist die Metastasierung unbegrenzt und nicht an bestimmte Organe gebunden. Anscheinend sind Leber und Gehirn aber bevorzugt, auch die Verschleppung in die muskulären Anteile des Herzens ist nicht selten. Nieren, Mesenterium, Darm, Milz und auch die Schilddrüse bleiben nicht verschont. Die Erkennung sowohl der pigmentierten wie der pigmentfreien Geschwulstzellen von Metastasen ist besonders in der Leber und im Gehirn verhältnismäßig einfach, da sie sich von ihrer Umgebung gut abheben. Giordano berichtet von Gehirnmetastasen eines am Arm befindlichen Primärtumors, Rindfleisch über zahlreiche innere Metastasen eines Tumors im Knochenmark, Kyrle von einer jungen Frau mit multiplen Metastasen auf dem Rücken nach Entfernung eines Naevus. Coenen fand Lebermetastasen bei einem Chirurgen, der einige Jahre nach Entfernung eines Melanosarkoms des Auges starb. E. Hoffmann erwähnt eine siebzigjährige Frau mit über hundert Metastasen eines Primärtumors am Daumenballen. Markus fand Metastasen eines Naevus an der hinteren Kommissur der Vulva, Magyar diffuse bei einem einjährigen Kind. Hugel sah eine Milzmetastase vom Umfang zweier Fäuste, Challier und Bonnet beschreiben Metastasen im Zentralnervensystem, Leber, Pleuren, Peritoneum, Herz, Nieren und Wirbelsäule, ausgehend von einem Melanosarkom des Rectums. Fischer spricht von makroskopisch nicht erkennbaren Metastasen eines Melanosarkoms im Plexus chorioideus und der benachbarten Gegend des Hippocampus. Wendel berichtet von einem Patienten, bei dem erst sechs Jahre nach Entfernung von Leistendrüsenmetastasen durch eine Ulzeration an der Ferse der Primärtumor errkennbar geworden ist. Eine noch längere Zeit, nämlich bis zu acht Jahren nach der Operation, vergingen bei Metastasen, die von Reiche beobachtet wurden.

Zu den Beschwerden und Folgen der Metastasierung treten vielfach die weiteren Störungen, die durch Druck der Geschwülste auf die beteiligten Plexus und Nervenstämme, durch die mannigfaltigen Symptome von Hirndruck, Gleichgewichtsstörungen u. a. auftreten.

Hierher gehört endlich noch eine kurze Betrachtung derjenigen Pigmentstörungen, die als große, flächenhafte, bläulich-schwarze, häufig vererbte Hautmäler auftreten. Ihre Neigung zur Malignität

scheint nicht in dem sonstigen erschreckenden Maße vorhanden zu sein, wenngleich sie nach der Literatur keineswegs auszuschließen ist. Die Flächenbegrenzung dieser Mäler pflegt sich mit bestimmten anatomischen Regionen des Körpers zu decken und dort wiederum mit dem Verlauf von Hautnerven oder mit Hautnervensegmenten. Polland bestreitet allerdings diese topographische Uebereinstimmung und sieht das Ausbreitungsgebiet der großen Naevi durch die Blasko'schen Dermatomgrenzen eingeschränkt, wie er an einem Naevus linearis unius lateris beobachten konnte. Pinkus erwähnt einen „spiraligen Naevus der Thoraxgegend und gekreuzte Naevi. Wälsch fand bei einem Jugendlichen einen Naevus unius lateris im Gesicht im Ausbreitungsgebiet des linken Trigeminus und mit einem Herde in der Medianlinie über dem Jugulum. Der Naevus hielt die Grenzlinien zwischen den Trigeminusästen und dem Nervus auriculo-temporalis bzw. cervicalis ein. An der Schleimhaut der Unterlippe, der Wange und des weichen Gaumens war eine Naevusbildung ebenfalls nur im Ausbreitungsgebiet des Trigeminus vorhanden. Links bestand ein subkonjunktivales Dermoid. Auch in diesem Falle war wie häufig im Zusammenhang mit der Pigmentstörung eine Mißbildung in der Dentition vorhanden. Es fehlten links die Vorderzähne beider Kiefer, außerdem der äußere Eck- und Schneidezahn. Eine besonders eigenartige Konfiguration eines Naevus beschreibt Müller ad genitale et ad anum in Gestalt einer 8 um Vagina und Anum herum ähnlich einem Xanthoma palpebrale.

Der Vielgestaltigkeit des makroskopischen Bildes melanotischer Tumoren entspricht der histologische Befund. Man sieht in der Hauptsache drei Typen von Bildern. Einmal treten sarkomartige Zellen auf, die spindlig, langgestreckt, z. T. sternförmig und mit langen Ausläufern versehen sind. In die Bahnen dieser Spindeln sind rundliche oder ovale Zellen eingebettet, in denen ein grobkörniges Pigment meist dicht und streifenförmig liegt. Bei verästelten Zellen ist das Pigment feinkörniger. Der Zellkern ist frei. Bei den runden Zellen nimmt das Pigment Klumpenform an. Es kommen auch einfache, kernlose Zellen ohne Verästelung vor, die als Ausdruck von Spätstadien durch Ribbert dahin gedeutet werden, daß der Kern der Auflösung anheimgefallen ist und damit auch die Zellfortsätze obliterieren.

Die zweite Art stellen karzinomähnliche Zellen dar von alveolärem Bau, der vielleicht in der Weise zu erklären ist, daß entweder die Tumorzellen bei ihrem Wachstum in Drüsen gelangen, die dann einen entsprechenden Eindruck vermitteln, oder, daß die Tumorzellen bei ihrem Fortschreiten andere überschneiden mit dem Ergebnis, daß Gewebsmaschen entstehen. Man sieht in solchen Fällen rundliche, ovale oder polygonale Zellen mit bläschenförmigen Kernen in einem bindegewebigen Stroma. Erreichen die Stromabalken nun eine gewisse Dicke und ist zwischen den Tumorzellen innerhalb der Alveolen kaum noch etwas vom Interstitium zu erkennen, sodaß

die Tumorzellen mosaikartig zu liegen kommen, dann findet man ein geradezu karzinomartiges Aussehen des Präparates. Besonders auf die an Bindegewebe arme Leber und das Gehirn trifft dieses Cähnliche Bild zu. Die Pigmentierung des alveolären Typs ist sehr verschieden. Sie wechselt nicht nur in ihrer Dichte bei ein und der gleichen Zelle, sondern auch hinsichtlich der Lage des Pigments im Zellkörper ebenso wie in der Konsistenz der Pigmentkörner.

Die dritte Erscheinungsform bilden Zellen polymorpher Gestalt und verschiedener Größe, die sich durch ungleich große Kerne auszeichnen.

Diese histologische Betrachtung wirft die Frage nach der Herkunft der Geschwulstzellen auf. Die Frage, welcher Art die Pigmentgeschwülste sind, woher sie stammen und wie die in Rede stehenden Blastome zu systematisieren sind, gehört seit Jahrzehnten zu einer der umstrittensten der Geschwulstforschung. Cohnheim kennzeichnet die Verhältnisse mit den Worten: „Wenn es irgend ein Kapitel in unserer Wissenschaft gibt, das in tiefes Dunkel gehüllt ist, so ist das die Aetiologie der Geschwülste." Der Kampf, der etwa um die Jahrhundertwende zur Aufklärung der Genese der Naevuszellen einsetzte, erstrebt im wesentlichen die Beantwortung der Frage, ob es sich um mesodermale oder ektodermale Gewächse handelt.

Es würde den gegebenen Rahmen weit überschreiten, hier einen historischen Ueberblick auf die einzelnen Thesen, ihre Begründungen und ihre Vertreter bis in die neueste Zeit zu geben. Ein kurzer Abriß des Grundsätzlichen der Auseinandersetzungen wird — auch im Hinblick auf die zusammenfassende Arbeit von A. Kaiser — genügen.

Unna und mit ihm Kromayer, Abesser, Delbanco u. a. vertreten die epitheliale Entstehung der Naevuszellen. Nach Unnas Vorstellung, die von angeborenen Pigmentmälern der Haut sowie den Pigmentzellen des Rete Malpighi ausgeht, schnüren sich einzelne Naevuszellen aus ihrem epithelialen Verband ab, tropfen in das Corium ab und verlieren ihren ursprünglichen Charakter. Die Hypothese Kromayers nimmt ebenfalls epitheliale Herkunft der Naevuszellen an, schreibt diesen Epithelien aber noch eine sekundäre, postembryonale Metaplasie in Bindegewebe zu.

Gegen diese epitheliale Auffassung sind viele Einwendungen erhoben worden. So vertritt Ribbert nicht nur die mesodermale Abkunft, sondern bestreitet auch, daß die Naevuszellen mit den pigmentierten Epithelien identisch sind. Er nimmt eine besondere Zellart bandförmiger Gestalt und mit eigenartiger Pigmentierung an, genetisch identisch mit den Pigmentzellen der Chorioidea, und bezeichnet sie als Chromatophoren. Aus diesen Chromatophoren entsteht nach seiner Ansicht das „Chromatophorom".

Auch die endotheliale Theorie sei kurz gestreift. Green und Bauer nehmen an, daß die Naevuszellen Endothelwucherungen der

Lymphgefäße oder Zellanhäufungen in den Lymphspalten seien. Recklinghausen spricht von Lymphangiofibromen. Borst sieht in ähnlicher Weise das Zustandekommen als durch erhöhte Pigmentresorption in den Saftspalten und Lymphräumen erfolgt an, was eine Proliferation an ihrem Endothel bewirke. Demiéville endlich stellt eine ähnliche Theorie hinsichtlich der Beteiligung der Blutgefäße auf.

Von ganz anderer Seite sucht Masson das Problem zu lösen. Er betrachtet die pigmenthaltigen Chromatophoren als ausgebildete Naevuszellen und stellt sie in Beziehung zu dem sensiblen Nervensystem in der Weise, daß die Naevi und Blastome von den peripheren kutanen und intraepidermalen Bestandteilen der Hautnerven (Tastkörperchen, Tastzellen) ausgehen. Diese Anschauung kommt der von E. Hoffmann nahe, der glaubt, daß die Langerhanssche Dendritenzelle sich zur Naevuszelle differenzieren kann. Es überrascht nicht, daß die Vielseitigkeit der Auffassungen, die in dem Vorstehenden nur angedeutet werden konnte, auch in der Nomenklatur der melanotischen Erkrankungen ihren Ausdruck findet. Laëneci führte die allgemeine Bezeichnung „Melanose" ein. Vogel spricht von „Pigmentkrebsen". Das Melanokarzinom" betont die Herkunft der Naevuszellen aus der Epidermis. Die bindegewebige Abstammung deutet das „Melanosarkom" an. „Da ... die Naevuszellen sowohl als Epithelzellen, von denen sie abstammen, als auch als Bindegewebszellen, deren Eigenschaften sie angenommen haben, aufgefaßt werden dürfen, können die aus ihnen hervorgehenden Tumoren mit demselben Recht als Karzinome wie als Sarkome bezeichnet werden" (Kromayer). „Melanoblastome" gehen zurück auf die epithelialen Melanoblasten. Ribbert kommt bei seiner Vorstellung besonderer Chromatophoren zu der bereits genannten Bezeichnung als „Chromatophorome". Die Namen „Naevikarzinome" und „Naevisarkome" beschränken die Genese der Tumorzellen auf die Naevi. Auch die in diesen Ausführungen gewählte Bezeichnung als „Melanome" ist noch keineswegs einheitlich oder allgemein anerkannt, da bis heute Aetiologie und Histogenese nicht einwandfrei geklärt sind. Der Ausdruck faßt lediglich maligne Tumoren mit verschiedenem histologischem Aufbau, aber mit dem gemeinsamen Symptom des fast immer in Erscheinung tretenden dunklen Pigments befriedigend zusammen. In ähnlicher Weise vermeidet auch Lubarsch mit dem Namen „Melanocytoblastome" die Bindung an eine bestimmte Gewebsart. Er vertritt dabei die Ansicht, daß es zunächst nicht so sehr darauf ankomme, ob die Pigmentzellen dem Bindegewebe oder dem Epithel genetisch zuzurechnen seien, als vielmehr die besonderen Eigenarten der Mutterzellen zu erkennen, aus denen die krankhaften Neubildungen hervorgehen; denn ihr Ausgangspunkt können schließlich nur Melanoblasten oder Melanocyten als Mutterzellen sein. Lubarsch sieht diese Auffassung durch die häufige Feststellung bestätigt, daß sowohl in den primären wie sekundären

Tumoren gleichzeitig karzinomatöse und sarkomatöse Neubildungen vorhanden sind. Daraus folgert er, daß es sich immer nur um abweichende Ausdrucksformen ein und derselben Mutterzelle handelt. Eine exakte Differenzierung in Melanokarzinome und Sarkome könne daher unterbleiben.

Bei der Untersuchung des Wachstums der Melanome dürfen zwei Substanzen unberücksichtigt gelassen werden: einmal das bindegewebige Stroma, weil es keine genetische Beziehung zu dem Tumor hat, und zum anderen die Blutgefäße. Sie müssen bei jeder Geschwulst zur Ernährung ihrer Zellen anwesend sein, sind also keine charakteristischen Bestandteile des Melanoms. Mithin bleiben als Tumorelemente nur die sogenannten Chromatophoren oder die ihnen ähnlichen oder gleichwertigen Zellen übrig. Die Zellen wachsen, indem sie einzeln oder in Zügen, Strängen vorstoßen, infiltrativ in die Gewebsspalten ihrer Umgebung, aber darüber hinaus auch in die Blut- und Lymphgefäße, in denen sie auf weiteste Entfernung verschleppt werden können. Man muß also stets Wachstum durch Infiltration und Metastasierung durch Verschleppung der Tumorelemente auseinanderhalten. Die rasche Ausbreitung der Erkrankung ist verständlich, weil schon einzelne Zellen genügen, in weiter Entfernung sekundäre Herde entstehen zu lassen, ohne daß die Untersuchung des Blutes oder dem Lymphe in jedem Falle den Gehalt an Tumorzellen ergeben muß. Ribbert sagt über das Wachstum in den Lymphgefäßen: „Zunächst findet auch ein so ausgedehntes und kontinuierliches Wachstum des Tumors in Lymphgefäßen statt, daß in den Randteilen des Melanoms netzförmig angeordnete Tumormassen entstehen, die denen bei den Karzinomen vorkommenden ähnlich sind." Ganz analog geht das Wachstum in den Blutgefäßen vor sich. Hierbei ist noch eine Erscheinung zu beobachten, die zu verschiedenen Deutungen Anlaß gab, nämlich, daß in den mittleren Teilen der Tumoren die am meisten pigmentierten Zellen zu Grunde gehen und der Auflösung anheimfallen. Der freiwerdende Farbstoff gelangt nun entweder in die Blutbahn, um andernorts deponiert zu werden, oder er wird gelöst mit dem Harn ausgeschieden. Ribbert meint hierzu, daß die am stärksten pigmentierten Zellen deshalb absterben, weil sie die ältesten sind und von den Blutgefäßen der Peripherie des Tumors wegen ihrer entfernten und zentralen Lage am schlechtesten versorgt werden.

Bei den melanotischen Hauttumoren zeigt sich oft schon makroskopisch, wie die Tumorzellen in die Interzellularräume eindringen und allmählich in der Tiefe unserem Blick entschwinden. So gelangen sie, wie erwähnt, zum Teil bis in die Blut- und Lymphgefäße hinein, deren Lumen zuweilen von dichten Strängen ausgefüllt ist. Da schon die kleinsten Venen einzelne Tumorzellen in den Kreislauf einführen können, bedarf es zur Verschleppung unter Umständen gar nicht immer des eigentlichen Hineinwachsens in das Gefäßsystem. Ein anderer Teil der Zellen der Hauttumoren dringt

nach außen gegen die Epidermis vor. Die Papillen werden von Tumorzellen durchwuchert, die sich überall in und dicht an das Epithel herandrängen mit dem Erfolg, daß das Epithel durch den Druck atrophisch wird. Kommt es zu größeren Einbrüchen in die Epidermis, so entstehen dort konfluierende Gräben, Kanäle und Buchten, in denen die Tumorzellen haufenweise liegen. Mit dem Fortgang dieses Prozesses geht eine Verdrängung des Epithels einher, sodaß im vorgeschrittenen Stadium das histologische Bild den Eindruck erweckt, als lägen die Zellhaufen isoliert im Epithel. Ein anderes Bild bietet das Vordringen der pigmentarmen oder pigmentfreien Elemente. Sie wuchern mehr strangförmig, suchen aber auch den Weg in die Blut-, besonders aber in die Lymphgefäße. Dadurch kommt es auf weite Strecken zur Bildung neuer Tumoren und zu Rezidiven.

Ueber die Ursachen des Entstehens und der Weiterentwicklung der melanotischen Geschwülste ist eine Einigung ebenso wie in der allgemeinen Geschwulstforschung bis heute nicht erzielt worden. Von der großen Anzahl von Theorien und Hypothesen sollen hier nur einige erwähnt werden, die zum Teil auch heute noch gewisse Bedeutung besitzen. Es sind dies die Cohnheim'sche und Ribbert'sche Theorie der versprengten Keime, die parasitäre und die Reiztheorie (Domagk). Cohnheim meint, daß bei der Entwicklung ein Keim an einen falschen Ort versprengt worden sei, der dann im späteren Leben bei irgend welcher Veranlassung plötzlich zum Wachstum käme. Die spezielle Geschwulstlehre kennt zahlreiche Beispiele für diesen Hergang: Entwicklung branchogener Karzinome im Bereich des Halses aus Plattenepithelresten fötaler Kiemengänge, Hypernephrome von versprengten Nebennierenkeimen, Mammakarzinome, die sich außerhalb des Drüsenkörpers entwickeln, nehmen ihren Ausgang von verlagerten Acini, Geschwülste des Magens und Dünndarms von accessorischen Nebenpankreasbildungen.

Auf entwicklungsgeschichtliche Störungen weist ferner die gelegentliche Geschwulstbildung auf der Basis persistierender fötaler Gebilde — Urachus, Ductus omphalomesentericus — hin. Auch das Zusammentreffen von kongenitalen Mißbildungen und Tumoren ist in dieser Richtung zu verwerten. Das gilt vor allem auch von angeborenen Tumoren der verschiedensten Art im Verein mit kongenitalen Mißbildungen. Die eigentliche Ursache aber, die einen in der Embryonalzeit oder später verlagerten Zellkeim zur Geschwulstwucherung treibt, ist unbekannt. Virchow gibt eine derartige Keimversprengung wohl bei Teratomen und Enchodromen zu, sieht aber vor allem den entzündlichen Reiz als eigentliche Ursache der Geschwulstbildung an. Er spricht von einem Irritationszustand. In dieser Anschauung kommt der prinzipielle Unterschied der älteren und der modernen Forscher zum Ausdruck, der darin liegt, daß jene die Ursachen der Geschwulstbildung vornehmlich im Organismus selbst vermuten und suchen — zum Beispiel nach Boveri in einer

Aenderung des Chromatinbestandes durch Unregelmäßigkeiten bei der Mitose, nach Bauer in plötzlichen Veränderungen der Erbfaktoren (Gene) im Chromosomenbestand des Zellkernes (Mutationstheorie) — während die Reiztheorie auch äußeren Ursachen in der Geschwulstgenese breiten Spielraum gewährt (Joannovic). Lubarsch sagt darüber noch Genaueres; „Es bewahrheitet sich ... die von mir seit langem vertretene und ausgesprochene Ansicht, daß das Krebsproblem überhaupt kein Spezifitäts-, sondern ein Quantitätsproblem ist, daß es nicht auf die Spezifität der Reize, sondern auf ihre Stärke und Einwirkungsdauer ankommt." In besonders klarer Weise tritt bekanntlich eine epitheliale Reizwirkung bei gewissen chemischen Stoffen in Erscheinung. Hautkarzinome bei Paraffin- und Teerarbeitern, Blasenkarzinome bei in der Anilin-Industrie Tätigen, Schneeberger Lungenkrebs durch Radiumeinwirkung, vielleicht auch durch Arsenreizung der Lunge sind nur einige Beispiele. Diese klinischen Beobachtungen haben ihre Bestätigung gefunden in experimenteller Erzeugung von Karzinomen durch über lange Zeit fortgesetzte Teerpinselungen der Innenfläche des Kaninchenohres.

Der anhaltende chemische Reiz bedingt allmählich Veränderungen, die sich morphologisch in bestimmten Erscheinungen des Zellbaues, in Kernverklumpungen und atypischen Kernteilungen, aber auch in einem abnormen Zellstoffwechsel zeigen. Die Sauerstoffatmung der geschädigten Zellen ist herabgesetzt, dagegen ist die Zuckerspaltung mit Vermehrung der Milchsäureproduktion erheblich erhöht. Die Zellen können auch ohne Atmung auf Kosten der Gärungsvorgänge leben und behalten auch unter anaeroben Bedingungen die stark vermehrte Glykolyse bei. Nicht alle Körperzellen bzw. Epithelien erleiden diese Entartung, sondern nur in Wucherung geratene regenierende Zellen eines Reizgebietes.

So wird verständlich, daß zum Beispiel der von Kreibich erwähnte Fall von Melanom am großen Labium durch Hyperpigmentation infolge chronischer Entzündung entstanden und daß bei einem weiter in der Literatur erwähnten Fall von Penismelanom ein Ekzema genitale das auslösende Moment gewesen sein sollen. Rindfleisch macht unter anderm eine angeborene oder erworbene örtliche Schwäche für das Entstehen der Geschwülste verantwortlich. Warzen, Mäler und ähnliches sind solche Stellen verringerter Vitalität. Da nun in den Tumoren keine Nerven gefunden werden, die das Wachstum steuern könnten, bilden sich immer neue Zellen. Diese wirken einerseits parasitär, indem sie dem Organismus Nahrung entziehen, und durch ihre fermentativen Ausscheidungen zugleich toxisch.

Die eigentliche parasitäre Theorie wird heute wohl von der übergroßen Mehrzahl abgelehnt. Der Nachweis von Bakterien ist bisher noch keinem gelungen. Die auch bei anderen Geschwülsten als Erreger angesehenen Bakterien haben sich als unschuldige Parasiten

des Geschwulstgewebes und die angeblich tierischen Lebewesen als veränderte Geschwulstzellen herausgestellt. Auch die des öfteren experimentell erzeugte Geschwulstbildung durch Verpflanzung von lebendem Geschwulstgewebe spricht keineswegs für die parasitäre Theorie. Sie besagt nichts weiter, als daß es unter bestimmten Bedingungen gelingt, Geschwulstgewebe zu verpflanzen und dadurch neue Tumoren zu erzeugen.

Bekannt ist die Geschwulstentwicklung im Zusammenhang mit regeneratorischen Prozessen. Ueberall dort, wo Heilungsvorgänge sich abspielen, kommt es zum Auftreten unreifer Zellen und Sprossungen. Man findet derartige Beziehungen der regenerativen Epithelwucherung zur Geschwulstentwicklung besonders bei Störungen der Wundheilung, zum Beispiel bei immer wieder aufbrechenden Narben, bei chronischen Geschwüren und Fisteln.

Ueber die Annahme der Entstehung melanotischer Tumoren aus den Ribbert'schen Chromatophoren ist an früherer Stelle (S. 8) bereits gesprochen worden. Daß für die Chorioidealgeschwülste die physiologische Pigmentation der Chorioidea selbst als Tumorerreger anzunehmen ist, begegnet heute wohl kaum noch Widersprüchen.

Die Theorie Göbbes, der die durch einen unbekannten spezifischen Reiz ausgewanderten weißen Blutkörperchen als Bildungsmaterial ansieht, hat sich kaum durchsetzen können. Dagegen wird man sich der ziemlich verbreiteten Ansicht anschließen können, daß in der Mehrzahl die Naevi pigmentosi der Haut melanogene Bedeutung haben. Es muß zwar als nicht bekannt zugegeben werden, aus welchen Ursachen solche Naevi plötzlich zu einem malignen Wachstum kommen, andererseits kann doch in recht zahlreichen Fällen als äußerer Reiz ein einmaliges oder chronisches Trauma mit Sicherheit angesprochen werden. Ulitzsch gibt in einer größeren Zusammenstellung von Fällen über die Art der Entstehung von Melanomen folgendes an: 64 Fälle entwickelten sich aus Muttermälern, in 48 Fällen entstand die Geschwulst ohne ersichtlichen Grund aus einem Naevus, in 16 Fällen ging ein Trauma voraus. In 10 Fällen konnte von Ulitzsch über die Art der Entstehung nichts ersehen werden. 26 Fälle entstanden aus normal pigmentierter Haut. Die Entstehungsursache war in allen 26 Fällen traumatischer Natur. Der Autor kommt zu dem Ergebnis, daß rund 40 bis 50 v. H. aller Melanome durch Traumen entstehen. Nach einer ähnlichen Arbeit von Rave über 55 Fälle von Melanomen, ausgehend von Mälern oder Warzen, sind es 19, bei denen ein Trauma die letzte Veranlassung zur Entstehung der Geschwulst gab. Als Arten der Traumen beim Vorliegen eines Naevus werden in der Statistik von Ulitzsch unter anderen Auskratzung, Aetzung, Massage, Verletzung durch Kämmen und Abreißen, bei Einwirkung auf die normale Haut Stoß, Stich, Schlag, Quetschung, Fall und ähnliches angegeben. Eine große und interessante Auswahl von Beispielen für die Melanogenese bringt Fibiger. Er

erinnert u. a. daran, daß die unter der Bevölkerung gewisser Gegenden Afrikas in der Fußsohle vorkommenden Melanome immer die Folgen von Schädigungen durch Dorne sind.

In diesem Zusammenhang interessiert ferner die Frage, inwieweit Lebensalter, Geschlecht, Rasse, Disposition und Vererbung bei den melanotischen Erkrankungen eine Rolle spielen.

Während bekanntlich die Krebserkrankungen hauptsächlich das Alter über 40 Jahre bevorzugen, ist die Bildung melanotischer Tumoren an kein bestimmtes Lebensalter und an keinen erkennbaren Lebensabschnitt gebunden. Härting extirpierte die Niere eines Vierjährigen wegen eines Melanoms. Preto berichtet von einem Fall am Hinterkopf eines 14 Monate alten Kindes. Diese und andere in der Literatur mitgeteilten jugendlichen Fälle werden verständlich, wenn man in Rechnung zieht, daß eben die ab ovo bei der Geburt als Tumorherde vorhandenen Naevi jederzeit und ohne erkennbare Ursache maligne werden können. Der anteilmäßig höhere Hundertsatz der Erkrankung in späteren Lebensjahren hängt wohl vorwiegend mit der Tatsache zusammen, daß der ältere, berufstätige Mensch in höherem Maße der Einwirkung von Traumen ausgesetzt ist. Ulitzsch gibt bei 88 Erkrankungen das Lebensalter von 40 Patienten auf über 50 Jahre, von 34 auf 30 bis 50 und von 14 auf unter 30 Jahre an.

Aus einer Zusammenstellung von Eiselt über 104 Fälle geht hervor, daß 53 v. H. der Kranken 40 bis 60 Jahre und 78 v. H. über 30 Jahre alt waren.

Sicherlich hängt auch der höhere Anteil der Erkrankung bei Männern damit zusammen, daß sie öfter der Einwirkung von Traumen ausgesetzt sind als Frauen. Von 89 Fällen bei Ulitzsch entfallen 52 auf Männer und 37 auf Frauen. Eine Statistik von Rosenthal führt aus: „Aus den Arbeiten Eiselts, Dieterichs, Herrmanns geht hervor, daß das männliche Geschlecht häufiger als das weibliche vom Melanom befallen wird, und zwar finden wir bei Eiselt 58 männliche, 42 weibliche, bei Dieterich 74 männliche, 59 weibliche, bei Herrmann 40 männliche und 23 weibliche."

Wenn die Medizin heute bei Krankheitsgeschehen der verschiedensten Art und Aetiologie eine gewisse Bereitschaft des einzelnen Individuums als Conditio sine qua non einer Erkrankung annimmt — es sei an diese heutige Auffassung zum Beispiel beim Ulcus ventriculi et duodeni, bei der Tuberkulose, bei den anderen Infektionskrankheiten usw. erinnert —, so ist festzustellen, daß gerade bei der melanotischen Erkrankung die Vorstellung von einer gewissen Disposition schon frühzeitig, wenn auch vielleicht öfter aus anders gearteten Ueberlegungen, sich eingefunden hat. So meint zum Beispiel Virchow, daß diese Disposition im großen durch voraufgegangene Krankheit, erschöpfenden Gebrauch, anhaltende Ernährungs-

störungen, die Veränderungen im Gewebe gezeitigt haben, wachse. Auch die bereits erwähnte (Seite 00) Ansicht von Rindfleisch über eine örtliche Praedisposition nähert sich dieser Auffassung im Grundsatz ebenso wie die von Cohnheim, daß die Hauptsache sei und bleibe, „daß es ein Fehler, eine Unregelmäßigkeit der embryonalen Anlage ist, in der die eigentliche Ursache der späteren Geschwulst gesucht werden muß."

Inwieweit die Rasse eine maßgebende Komponente für die Entstehung der Melanome ist, insbesondere, ob zum Beispiel die weiße Rasse eine größere Disposition zeigt als die schwarze, kann so lange nicht mit Sicherheit entschieden werden, als genaueres statistisches Material aus den betreffenden Ländern und Erdteilen fehlt. In der Veterinärmedizin sind diese Fragen durch die Arbeiten von Trousseau, Leblanc und einige französische Tierärzte, bei uns durch Virchow einer Klärung in dem Sinne zugeführt worden, daß man weiße und graue Pferde als bevorzugt disponiert für Melanosen ansieht. Auf Einzelheiten dieser Arbeiten einzugehen, dürfte sich umso eher erübrigen, als schlüssige Vergleichsergebnisse für die humane Pathologie des Melanoms sich kaum ergeben haben.

Ob die Erblichkeit der melanotischen Erkrankung zu bejahen ist, unterliegt weiterer Prüfung. Die in dieser Beziehung in der Literatur erwähnten ganz wenigen Fälle sind in ihrer Beurteilung so entgegengesetzt, daß man zunächst die Rindfleisch'sche These von einer anererbten Disposition als nicht widerlegt ansehen dürfte. Solger kann von „Naevis gleicher Lokalisation bei drei Generationen" berichten.

Die Möglichkeit der rechtzeitigen Erkennung des Melanoms durch den Arzt ist von den Besonderheiten des Falles weitgehend abhängig. Das makroskopische Bild des Primärtumors mit seinen Ausläufern und Tochtergeschwülsten, die Verfärbung, die Abstufungen und Abwandlungen des Farbtons, eine auffällige Beschleunigung des Wachstums sind so einprägsam und charakteristisch, daß die Diagnose in diesen Fällen gesichert ist. Weniger einfach ist die Entscheidung natürlich, wenn der primäre Tumor zunächst dem Untersucher verborgen bleibt oder wenn ihm zum Beispiel nur hartnäckige Drüsenschwellungen oder Hautwunden gezeigt werden, die nicht heilen oder nach vorübergehender Schließung wieder aufbrechen, granulieren und sich verfärben. Man wird differentialdiagnostisch Lues, lymphatische Leukämie, Varizen und Hämangiome in Erwägung ziehen müssen. Wie leicht die Möglichkeit von Fehldiagnosen besteht und welcher Wert der Erhärtung des klinischen Befundes durch die histologische Untersuchung beizumessen ist, zeigt Wagner in einem Fall von schrotkornartigem Tumor am rechten oberen Augenlid mit Verdacht auf Melanom oder blauen Naevus. Die histologische Untersuchung ergab eine Zyste mit Blut. In vielen Fällen bieten schon die Erhebung einer eingehenden Anamnese und der klinische Gesamteindruck die besten Anhalts-

punkte für die Diagnose, insbesondere dann, wenn, wie erwähnt, der melanotische Tumor dem Anblick des Untersuchers zugängig ist. Schwieriger ist die Erkennung ferner, wenn es sich um pigmentarme oder pigmentfreie Geschwülste handelt. Andererseits ist verständlich, daß die Diagnose außerordentlich erschwert ist bei Tumoren zum Beispiel der Neuralhüllen oder sonstiger innerer Organe. Selbstverständlich kann in allen Fällen die Feststellung eines Zusammenhanges zwischen der fraglichen Erkrankung und einem Trauma von ausschlaggebender Bedeutung für die Diagnose sein. Zu solchen Traumen gehören zum Beispiel frühere kosmetische Eingriffe angeblich noch so geringfügiger Art von eigener oder fremder Hand, Probeexcisionen und Operationen aus gleicher oder anderer Indikation. Melanurie ist kein ausschließliches Symptom für das Melanom. Sie kann auch in den meisten Fällen nur als Spätsymptom, als Metastasierung in die Leber, gewertet werden, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß nach Bonet die Melanurie nur in 20 v. H. aller Fälle auftritt.

Bleibt auch die Bedeutung der histologischen Diagnose unbestritten, so darf doch die erforderliche Probeexcision immer nur eine ultima ratio im engsten Sinne des Wortes sein. Die Erfahrung, durch die Probeexcision die Geschwulst aus ihrem Ruhestadium in das der Ausbreitung und der allgemeinen Aussaat überführen zu können, hat heute weitgehend zu einem Verzicht auf diesen Eingriff geführt. Da, wo er vorgenommen wird, sollte daher bei positivem Ausfall eines im Schnellverfahren hergestellten Präparates unmittelbar die Therapie angeschlossen werden. Ihrer Besprechung sei der Hinweis vorausgestellt, daß auch eine prophylaktische Entfernung von Naevis, wie sie hier und da angeraten worden ist, einen nicht minder gefährlichen Eingriff darstellt. Domagk sieht die beste Prophylaxe in der Beseitigung und Unterlassung der zahlreichen Ursachen (Seite 11 u. 12), die die Geschwulstentstehung begünstigen können. Er sagt weiter: „Die beste Therapie ist zweifellos noch heute die radikale Entfernung der Geschwulst durch den Chirurgen."

Unter den Behandlungsmethoden ist die chirurgische Excision mit dem Messer die älteste. Ueber ihre Erfolge sind die Ansichten widersprechend. Uebereinstimmung besteht darüber, daß mit Rücksicht auf den außerordentlich lockeren Zusammenhang der Geschwulstzellen und ihre große Fähigkeit und Neigung zur infiltrativen Ausbreitung und vor allem im Hinblick darauf, daß die Ausdehnung des Tumors sich weit über die pigmentierte Fläche hinaus erstrecken kann, der Schnitt zur Auslösung in weiter Entfernung um die Geschwulst auch in das gesunde Gewebe hinein zu legen ist. Wie bei der chirurgischen Ca-Therapie müssen befallene Drüsen mit entfernt werden. Darüber hinaus schlägt Cumming vor, bei Drüsenmetastasen auch die beteiligten Lymphgefäße zu beseitigen. Es ist zuzugeben, daß durch eine derartige früh einsetzende und weitgreifende Extirpation in manchen Fällen eine Heilung erreicht wor-

den ist. Vielleicht trifft das, was Burckhardt über die Aussichten der Ca-Therapie ausführt, auch auf die des Melanoms zu: „Die Möglichkeit einer Heilung von Lymphdrüsenmetastasen eines Karzinoms durch Operation trotz sicher oft zurückgelassener Krebszellen ist nur dadurch gegeben, daß infolge der durch die Operation erfolgenden Anregung das Bindegewebe befähigt wird, Reste von Krebszellen abzutöten. Ueber einen derartigen Fall einer Extirpation eines malignen Naevus im Mai 1924 berichtet Gernez. Fünf successive auftretende Rezidivknoten im Gebiet der linken Brust und zuletzt in der Axilla wurden ebenfalls chirurgisch entfernt. Seither ist der Fall rezidivfrei geblieben. Abgesehen von solchen Einzelerfahrungen, über die in der Literatur gelegentlich berichtet wird, lassen sich Angaben über sichere Heilungen in größerem Ausmaß nach diesem Verfahren in beweiskräftigem Umfange kaum finden. Wenn Mac Euen sagt: „Die Chirurgie der Melanosarkome zeigt auch heute noch eine primäre Mortalität von 100 Prozent", so mag das vielleicht nur der Ausdruck einer besonders pessimistischen Anschauung sein. Wie vorsichtig aber doch der Erfolg derartiger chirurgischer Maßnahmen zu bewerten ist, lassen die von Gleave, Deckner und Cooke berichteten Heilungsziffern von 10, 10 bis 12 und 35 v. H. bei einem Material zwischen nur 15 bis 30 Fällen erkennen. Günstigere Aussichten bietet die Operation noch im Frühstadium, in der Latenzzeit, ehe das Melanom eine infiltrative Tendenz angenommen hat. Axhausen gibt zwei derartige Fälle an, von denen einer während, der andere gegen Ende der Latenzperiode operiert wurden und die acht bzw. fünf Jahre rezidivfrei blieben. Im späteren Stadium kann diese Operation auch nicht mehr in Frage kommen, weil sie wegen des fortgeschrittenen Wachstums des Tumors sich zumeist auf eine solche Ausdehnung erstrecken müßte, die den Ausgang der Maßnahme selbst in Frage stellen würde. Ebenso ist der radikale Eingriff natürlich auch bei Organmetastasen und Generalisierung zwecklos. Die wenig günstigen Aussichten dieser Behandlungsmethode seien noch durch weitere Berichte ersichtlich gemacht, zum Beispiel dem von Broders: Von 38 durch Excision Operierten waren im ersten Jahre bereits 63 v. H. gestorben, und die durchschnittliche Lebensdauer aller Kranken betrug nur knapp ein Jahr. Holfelder veröffentlicht einen Fall, bei dem es acht Jahre nach Enucleation des Auges zu einer Lebermetastase gekommen ist. Mourque-Molines beschreibt ein Melanocytoblastom des Gesichts, das innerhalb von 26 Jahren sechsmal operiert wurde.

Nach der Einführung des elektrischen Stromes in die chirurgische Therapie wurden auch in der Melanombekämpfung neue Wege beschritten. Den verschiedenen Möglichkeiten der Anwendung der Elektrizität entspricht die Zahl der eingeschlagenen Methoden. Darrier, Belot und andere verwenden zur Auslösung der Geschwulst die Elektrolyse. Dabei wird der negative Pol als wirksame Komponente benutzt. Nach den Erfahrungen der rein chi-

rurgischen Methode soll der Einstich weit im gesunden Gewebe vorgenommen werden, um die erkrankte Stelle mit einem sklerosierten Abwehrgewebe zu umgeben, und erst dann soll die Nadel allmählich dem Mittelpunkt des Tumors genähert werden. Das Verfahren hat nur wenig Eingang gefunden, da es in der Hauptsache auf die Behandlung kleiner Herde beschränkt ist.

Dagegen sind die Elektrokoagulation und die Excision mit Diathermiemesser oder der Schlinge Methoden mit viel breiterer Anwendungsmöglichkeit. Die Elektrokoagulation bewirkt ein „Verkochen" des Gewebes und dadurch seine vollständige Zerstörung. Louste, Salman und Caillan berichten über eine derartige Behandlung eines Fünffrancstück-großen Naevuskarzinoms der Wange ohne Drüsenschwellungen und stellen eine günstige Prognose für die Heilung. Weiteren Berichten über Einzelheilungen mit dem Elektrokoagulationsverfahren müssen aber die Fehlschläge gegenüber gestellt werden, die zum Beispiel Amadon bei 27 Patienten erfahren hat. Fünf bis sechs Monate nach der Operation traten Rezidive und nach einem Jahre allgemeine Aussaat ein. Auch die Ausschneidung mittels Diathermiemesser oder Schlinge hat sich nicht immer als das Mittel der Wahl erwiesen. Man ist bei der Anwendung des elektrochirurgischen Verfahrens überhaupt von der Annahme ausgegangen, daß dabei im Gegensatz zu dem Schnitt mit dem Messer sich alle kleinen Blut- und Lymphgefäße sofort durch Verschorfung schließen bzw. daß durch Verbrennung im Gesunden die erkrankten Partien restlos vernichtet werden. So einleuchtend auch diese theoretischen Erwägungen sind, so hat die Praxis an Fehlschlägen gezeigt, daß auch Eingriffe dieser Art eine Verschleppung von Tumorteilen nicht immer verhindern können, weil vermutlich diese Maßnahmen wohl in der Breite, aber nicht in der Tiefe genügend wirksam sind.

Zur besseren Abgrenzung des Operationsfeldes in der Fläche ist auch eine sogenannte Umwallung durch Schmelzschnitt empfohlen worden. Zusammenfassend scheint es nach den Angaben in der Literatur, daß die Erfolge des elektrochirurgischen Verfahrens zwar bessere sind als die nach der rein chirurgischen Methode, aber eine wesentliche Steigerung des Heilerfolges brachte auch jene nicht. Eine Statistik von Ravaut und Ferand zeigt, daß während einer Beobachtungszeit bis zu drei Jahren von 30 elektrochirurgisch behandelten Patienten 20 ohne Rezidive lebten, eine Statistik von Miescher und Schürch, daß während einer Beobachtungszeit von ein bis vier Jahren von 14 Patienten 10 symptomfrei waren. Mac Kee, Lane und Fraser empfehlen in einer Besprechung eines Falles schnellste radikale Zerstörung mit dem Endothermmesser.

Die unbefriedigenden Ergebnisse der chirurgischen Methoden rechtfertigten die Heranziehung der Bestrahlungstherapie. Bei Strahlenwirkungen ist zwischen lokalen Veränderungen am Tu-

mor selbst und allgemeinen Reaktionen des Körpers zu unterscheiden. Man hat lange Zeit hindurch das Melanom gleich dem Karzinom überhaupt für strahlenrefraktär gehalten. So meint Domagk: „Zweifellos steht wohl heute fest, daß es mit noch so großen Strahlendosen nicht gelingt, das Ca. totzuschlagen. — Von größerer Bedeutung als die direkte Schädigung der Tumorzellen scheint die Reaktion der Umgebung zu sein. Unter Durchflechtung mit derben Bindegewebsbündeln kommt es so zu allmählicher Schädigung der eingeschlossenen Krebsinseln und zu völliger Nekrose, während sich das Bindegewebe in derbes Schwielengewebe umwandelt. Auch Berven glaubt nicht an eine Beseitigung des Tumors durch noch so hohe Dosen. Mac Euen dagegen hält die Strahlenbehandlung für die Methode der Wahl und verlangt möglichst massive und nicht verzettelte Anwendung von Röntgenstrahlen, und zwar je nach Ausdehnung und Wachstum des Tumors Mittel- bis Tiefentherapie mit Al- bzw. Cu-Filter. Montgommery und Culver heilten ein Melanosarkom der Unterlippe durch Radiumbestrahlung und brachten es zum Schwinden. Marchbanks dagegen hatte mit Radium- und Röntgentherapie eines Melanokarzinoms, das von einem Naevus in der Nähe des Nabels ausging, nur lokalen Erfolg und konnte weitgehende Metastasierung mit Exitus nicht verhindern. Zwei von Bolstorff aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Charité zu Berlin erwähnte Kranke, die nur mit großen Röntgendosen behandelt wurden, kamen infolge Metastasierung verhältnismäßig bald ad exitum. Man kann annehmen, daß die Fehlschläge der Radiumbehandlung durch das rasche natürliche Wachstum der Tumoren zu erklären sind, und daß vermutlich die Pigmentzellen nur durch stark gefilterte, sehr tief wirkende Gammastrahlen beeinflußbar sind. Mit Mac Euen befürwortet auch Holfelder die Strahlenbehandlung. Operation sei nur in dringendsten Fällen zu empfehlen. Anzuschließen sei energische Röntgenbestrahlung mit harten, tiefen Strahlen. Wenn er — ganz individuell — den chirurgischen Eingriff zu vermeiden trachte, so zeige doch auf der anderen Seite die kombinierte Therapie von Operation und Bestrahlung sowohl im Früh- wie im Spätstadium der Erkrankung beachtenswerte Resultate. Für die kombinierte Therapie gibt Bolstorff drei neuere Fälle an, bei denen Excision mit Diathermie und dann eine Bestrahlung mit Röntgen- und Radiumstrahlen bzw. Radium allein vorgenommen worden ist. Es handelt sich um je ein Melanom in der rechten Nasolabialfalte, an der linken Fußsohle und um eins an der medialen Seite des rechten Fußgelenkes auf der Innenseite der Achillessehne. Die Resultate sind bei allerdings kurzer Beobachtungszeit in allen drei Fällen gute. Parsons jr. berichtet über einen Fall von subungualem Melanosarkom des Daumens. Der linke Daumen wurde unter Extirpation der Axillardrüsen amputiert. Nach 14 Monaten stellten sich Schmerzen an der Stelle der Operation ein und dunkle Streifen am Daumen, Zeigefinger und Mittelfinger der rech-

ten Hand. Durch wiederholte Radiumtherapie wurden vier Jahre lang ähnliche Erscheinungen bekämpft. Aus dem Radiumhemmet in Stockholm berichtet Scharnagel über 70 Kranke. Von diesen waren 21 als inoperabel anzusehen. Nur einer von ihnen war bei reiner Strahlenbehandlung nach fünf Jahren symptomfrei. Die operablen Geschwülste einschließlich der Drüsenmetastasen wurden elektroendothermisch operiert mit nachfolgender Radium- oder Röntgenbestrahlung. Als Heilungsziffern von den insgesamt 70 Patienten werden nach drei Jahren 46 und nach fünf Jahren 39 v. H. angegeben. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Strahlentherapie veranlaßten Hugel zu der Ueberlegung, daß die Metastasierung der Melanome ihren Ursprung im hämatopoetischen Apparat haben könne, und daß also am Knochenmark und an der Milz die Therapie mit einsetzen müsse. An zwei Fällen berichtet er, daß er nach Radikaloperation das Wundgebiet sogleich mit großen Radiumdosen und die Milz mit Röntgenstrahlen bestrahlte. Beide Patienten waren sieben bis zehn Jahre nach der Operation noch am Leben, einer ohne Rezidiv.

Die angeführten Fälle zeigen leider, daß es sich bei der bisherigen Art der Radium- und Röntgentherapie und nicht minder bei dem kombinierten Verfahren mehr oder weniger doch um Einzelerfolge handelt, deren Dauer überdies noch in Frage gestellt ist. Bereits auf Seite 19 war die frühere Ansicht erwähnt, daß das Melanom überhaupt strahlenrefraktär sei. Dieser strahlentherapeutische Pessimismus ist nach den erreichten Einzelerfolgen heute sicherlich nicht mehr aufrecht zu erhalten, besonders nicht, nachdem es durch neue Methoden gelungen ist, sehr hohe Strahlendosen an den Krankheitsherd heranzubringen, ohne dabei das gesunde Gewebe zu schädigen. Die Ergebnisse, über die Chaoul und Greineder mit der Röntgennahbestrahlung berichten, lassen diesem Verfahren mit allem Vorbehalt doch eine besondere Bedeutung beilegen. Die Angaben erstrecken sich auf 14 Kranke, die zwischen fünf Monaten und vier Jahren in Beobachtung stehen. Um eine Rückbildung von Melanomen zu erreichen, sind nach Ansicht der Verfasser tägliche Dosen von 400 bis 500 r und Gesamtdosen von rund 10 000 r, nicht selten sogar noch höhere nötig. Die Behandlung wird unter besonderer Feldbegrenzung auf die Fläche und g. F. unter Abdeckung der gesunden Hautpartien bis zum Schwund des Tumors fortgesetzt. Von den 14 Kranken sind nur zwei Mißerfolge zu verzeichnen, von denen einer nicht ausschließlich auf das Konto der Nahbestrahlungstechnik zu setzen ist. Besonders beachtenswert erscheint, daß bei zwei Kranken auch die Metastasen nach der gleichen Behandlung wie der des Primärtumors völlig verschwunden sind.

Gegenüber den Erfolgen der Röntgennahbestrahlung verliert ein weiteres Verfahren, die Kaiser'sche Injektionsbehandlung, praktische Bedeutung. Man spritzt dabei eigenen Geschwulstbrei, der mit 1,5-prozentiger Karbolkochsalzlösung aufgeschwemmt ist, unter die Haut.

Bei kritischer Zusammenfassung aller bisherigen Behandlungsmethoden kommt man trotz der Unsicherheit und der verschiedenen Beurteilung der eingeschlagenen Wege doch zu einer gegen frühere Jahre erheblichen Verbesserung in der Prognosestellung für die Melanomerkrankung. Sicherlich ist der Hauptgrund vieler Mißerfolge in der Tatsache zu erblicken, daß das Leiden in seiner Gefährlichkeit oft nicht richtig erkannt oder gar unterschätzt wird. Nur im allerersten Stadium, bei Latenz, wird auch weiterhin mangels einer Chemotherapie die Indikation zum chirurgischen Eingriff mit aller Vorsicht zu stellen sein, zugleich aber wird man in langfristiger Prüfung der weiteren Ergebnisse der Röntgennahbestrahlung, sei es als alleiniger oder als kombinierter Behandlungsart, abwarten müssen, ob sich hier nicht sichere Bekämpfungsmittel gegen eines der schrecklichsten Leiden für die Zukunft ergeben werden.

Literatur

Abesser: Ueber Herkunft und Bedeutung der in der sog. Naevis vorkommenden Zellhaufen. Virchow-Archiv Bd. 166.

Amadon, Surg, etc. 56, 943—1933.

Axhausen: Zur Kenntnis und Behandlung der Melanosarkome (Chromatophorome der Haut. Zentralorg. f. d. ges. Chirurgie 1920, Bd. VII.

Berven: in Lazarus, Handb. der Strahlenkunde 2.

Boit: Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie, Bd. 1, 1907.

Bolstorff: Dissertation 1932.

Borst: Lehre von Geschwülsten, 1902.

Broniatowski: Dissertation 1911; Ref. im Zentralbl. d. Experium. Medizin, 1912.

Challier u. Bonnet: Les tumeurs melaniques du rectum, Ref. Centralblatt f. Chirurgie, Nr. 41.

Chaoul u. Greineder: Die Behandlung d. malignen Melanoms mit d. Röntgen-Nahbestrahlung, Strahlentherapie, Bd. 56, S. 40.

Coenen: Die Geschwülste; Die Chirurgie, Lief. 17.

Cohnheim: Vorlesungen über allg. Pathologie.

Darrier: Précis de Dermatologie, Kap. 31, S. 887.

Demiéville: Ueber Pigmentflächen der Haut, Virchow-Archiv, Bd. 81.

Gernez: Bull. et Mém. de la soc. nat. de chir, Bd. 53, Nr. 6/1927.

Giordano: Möglichkeiten d. chirurg. Vorgehens b. Metastasen usw., Ref. Zentralorg. f. d. ges. Chirurgie, 1930, Bd. 40.

Glaewe: Prognose d. Melanoma malignum. Ref. Zentralorg. f. d. ges. Chirurgie, Bd. 40/1930.

Green: Ueber Naevi pigmentosi u. deren Beziehung z. Melanosarkom, Virchow-Archiv, Bd. 63.

Hirschberg: Virchow-Archiv, Bd. 186/1906.

Hoffmann: Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, Sitzung am 14. V. 1917, D. m. W. 1917.

Hollfelder: Röntgenpraxis 1, 19—1929.

Hueck: Beiträge z. pathol. Anatomie, Bd. 54/1912.

Hugel: Zur Heilung des Melanosorkoms, Zentralbl. für Chirurgie, S. 1054/1931.

Kaiser: Dissertation 1932.

Köllicker: Gewebelehre, 2. Bd., 6. Aufl., 1896.

— Woher stammt d. Pigment in Epidermisgebilden? Anatom. Anz. 1887.

Kromeyer: Erwiderung auf Ribberts Arbeit, 1897.

Lauvers-Kortryk: Ueber Melanosarkom, Geneeskundig Tijdschrift voor Belgie, 1910.

Louste, Salmann et Caillan: Bull. de la soc, franc. de dermatol et syph. Jahrg. 34, Nr. 9/1927.

Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse d. allg. Pathologie, Bd. 12/1908.

Lubarsch: Medizin. Klinik, Nr. 8/1920.

Lubarsch: Arbeiten aus d. pathol.-anatom. Abtlgld. Kgl. Hygiene Inst. zu Posen, Virchow zur Feier seines 80. Geburtstages gewidm.
Mac Euen, Radiology, 14, 887—950/1930.
Mac Kee, Lane und Fraser: Aussprache über einen Fall von Fox, Howard, Archiv of. dermatol. 21, 884/85, 1930.
Masson, La structure endocrinienne de certains mélanoms, Bull. Acad. Med. Paris, 109/1933.
Marchbanks: Southern med. journ, Bd. 20 Nr. 11.
Miescher u. Schürch, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 241, 633/1933.
Miescher, in Handb. d. Haut- u. Geschl.-Krankheiten 12, III/1933.
— Die Entstehung d. bösartigen Melanome d. Haut, Virchow-Archiv, Bd. 264/1927.
Minelli: Primärer melanotischer Gehirntumor, Virchow-Archiv, Bd. 183/1906.
Montgommery u. Culver: Ein melanotischer Tumor d. Lippe mit Radium behandelt. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Chirurgie, Bd. 11/1921.
Oppenheimer: Beiträge z. Lehre d. Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten, Virchow-Archiv, 1886.
Orthaus: Dissertation 1925.
Parsons jr.: Subunguales Melanomkarzinom d. Daumens, Zentralorg. f. d. ges. Chirurgie, Bd. 50/1930.
Rave: Dissertation 1899.
v. Recklinghausen: Handb. d. allgem. Pathologie d. Kreislaufs u. d. Ernährung, 1883.
Reiche: Melanosarkomknoten, deutsche med. Wochenschrift 1907.
Ribbert: Ueber das Melanosarkom, Zieglers Beiträge Bd. 21/1897.
— Allgemeine Pathologie u. pathol. Anatomie, Aufl. 1908.
— Geschwulstlehre, 1904.
— Ein kleines Chromatophorom d. Haut,, Virchow-Archiv, 1912.
— Das Chromatophorom, Geschwulstlehre 1914.
Rindfleisch: Lehrbuch d. pathologischen Gewebelehre.
Rosenthal: Dissertation, 1878.
Scharnagel: Acta radiol., Stockholm, 14, 473/1933.
Schulte: Dissertation 1918.
v. Seemen (Schürch): Elektrochirurgie, 1932.
Streblow: Dissertation, 1930.
Ulitzsch: Dissertation 1936.
Unna: Histopathologie d. Haut.
Virchow: Geschwulstlehre, 1856.
— Virchow-Archiv, Bd. 16/1859.
— Die krankhaften Geschwülste, 1864/65.
Weinges: Dissertation, 1932.
Wagner: Melokarzinom oder blauer Naevus, Deutsche Dermat. Gesellschaft i. d. Tschechoslowakischen Republik, offiz. Sitzungsber. vom 9. 3. 1930.
Zorini: Virchow-Archiv, Bd. 250, H. 3/1924.

Lebenslauf

Ich, Georg Adalbert Hesterberg, bin geboren am 6. Januar 1895 zu Berlin als ältester Sohn des Kaufmanns Paul Hesterberg und seiner Ehefrau Frida, geb. Stegemann. Nach Besuch des Friedrichs-Gymnasiums zu Berlin bestand ich im Herbst 1913 die Reifeprüfung. Bis zum Herbst 1932 arbeitete ich bei verschiedenen Behörden des Kommunal-, Provinzial- und Staatsdienstes. Nebenberuflich studierte ich zehn Halbjahre Staats- und Volkswirtschaftswissenschaften an den Universitäten zu Berlin und Königsberg/Pr. Am 24. Februar 1931 erfolgte meine Promotion zum Doktor rer. pol. Mit dem Winterhalbjahr 1934/35 begann ich das Studium der Medizin an der Universität zu Berlin, bestand am 21. Oktober 1935 den 1. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung vor dem Prüfungsausschuß in Marburg/Lahn und am 27. Juni 1936 den 2. Abschnitt in Greifswald. Mit dem Winterhalbjahr 1936/37 begann ich in Berlin meine klinischen Studien und unterzog mich im Sommerhalbjahr 1939 der Aerztlichen Prüfung. Mit Geltung vom 4. September 1939 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.

Am Weltkriege nahm ich als Freiwilliger und Frontkämpfer in den Jahren 1914/15 und 1917/18 in Ostpreußen, Mazedonien und an der Westfront teil, ab Mitte September 1939 am deutsch-polnischen Krieg.